

국내 3차 병원에서 성인의 *Listeria monocytogenes* 감염증

울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과
강수경 · 신희봉 · 김미나

Listeria monocytogenes Infections of Adult Patients at a Tertiary-care Hospital in Korea

Su-Gyoung Kang M.D., Hee Bong Shin M.D. and Mi-Na Kim M.D.

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background : *Listeria monocytogenes* is a foodborne opportunistic pathogen causing meningoen- cephalitis and bacteremia in certain groups such as neonates, pregnant women, the elderly, or immunosuppressed patients. We investigated the predisposing conditions, and laboratory and clinical features for listeriosis of non-pregnant adult patients in tertiary care hospitals.

Methods : Sixteen patients diagnosed at AMC from 1997 to April 2002 were newly analyzed. In addition, 20 cases published in domestic literatures from 1973 to 1997 were retrospectively reviewed for their medical records or literatures to evaluate demographic, clinical, and laboratory data.

Results : While AMC cases comprised 14 bacteremia, 2 meningitis, and 1 peritonitis, literature cases comprised 17 meningitis, 2 bacteremia, and 1 endocarditis. All but one endocarditis patients were in immunocompromised states such as malignancy (19 patients), diabetes (7), transplantation (5), SLE, asthma with steroid therapy (4), elderly alcoholics (1), and elderly tuberculosis (1). Ten of 36 cases developed fever 5 days after admission. All but two strains were susceptible to penicillin or ampicillin, and 28 of 29 treated cases received β -lactam agents. Fifteen patients (41.6%), including 11 patients with malignancy, expired. Blood cultures were positive in all 19 meningitis cases, but direct smears of CSF for bacteria were positive in only 20%.

Conclusion : *L. monocytogenes* frequently caused life-threatening sepsis or meningitis in immunocompromised patients at a tertiary care hospital. For early diagnosis of *L. monocytogenes* infection, microbiology laboratories are advised to improve the sensitivity of CSF smear.

Key Words : *Listeria monocytogenes*, Tertiary care hospital, Sepsis, Meningitis, Immunocompromised patients

서론

Listeria 균종은 토양, 물, 하수, 다양한 식품, 사람과 동물의 분변 등의 여러 가지 환경원에서 분리되며, 이들 중 사람에게 병원성을 갖는 균은 대부분 *L. monocytogenes*이다 (1, 2). *L. monocytogenes*는 인구집단의 약 1-5% 정도에서 장내에 무증상으로 보균하고 있지만, 육가공류, 유제품, 냉동

식품 등의 음식물에 오염되어 있어 주로 이러한 음식의 섭취를 통해서 사람에게 감염을 일으킨다(1-4). *L. monocytogenes*는 위장관 침투 후 간으로 전파되어, 주로 간세포내에서 균이 증식한 후 혈류를 타고 중추신경계, 태반 등으로 침범하게 되는데, 체내 침투 후 침습적 질병에 이환되기까지 3-6주 정도의 잠복기를 가진다(1, 5-7).

L. monocytogenes 감염은 초기 세포내 증식을 막는 세포 매개성 면역에 의해 억제되므로 건강한 성인 및 소아에서는 드물고, 세포면역이 저하된 환자 또는 임상적으로 쇠약한 기저질환을 가진 환자에서 주로 발생한다(6-9). 임신 후반기의

접수 : 2002년 12월 18일, 승인 : 2003년 1월 15일
교신저자 : 김미나, 서울시 송파구 풍납동 388-1
울산의대 서울아산병원 진단검사의학과
Tel : 02)3010-4510, Fax : 02)478-0884
E-mail : mnkim@amc.seoul.kr

산모가 에스트로겐의 증가로 인해 세포매개성 면역이 저하되어 감염된 후 면역체계가 미숙한 태아에게까지 감염이 전파되는 산모-태아간 감염은 대부분 유산, 사산, 신생아의 폐혈증, 뇌수막염 등 심각한 감염을 초래하고, 면역저하환자, 악성종양 환자를 포함한 임상적으로 심각한 질환을 가진 환자들에서는 폐혈증, 뇌수막염 등 사망율이 높은 감염증의 원인이 될 수 있다(1-4). 유럽에서는 10만명당 0.2에 그리고, 미국에서는 10만명당 0.8에 정도의 발병율을 보이며(3), 사망률은 20% 내지 40% 사이로 보고되어 있다(10). 저자들이 국내 문헌을 조사한 바에 의하면, 국내에는 임신부 3예, 소아 2예, 성인에서의 기회감염이 약 20예 정도 보고되어 있으나, 여러 예를 종합적으로 검토한 논문은 드물다(8, 11-23). 서울아산병원(Asan Medical Center, AMC)은 1997년 이후 5년간 *L. monocytogenes*가 22명의 환자에서 분리되었는데, 주산기 감염이 4명, 소아환자 2명, 성인환자 16명 등으로 리스테리아 감염이 성인환자에서 주로 발생하였다. 저자들은 AMC에서 지난 5년간 경험한 *L. monocytogenes* 감염의 예와 이제까지 국내 문헌들을 통해 보고된 증례를 검토하여 3차 병원에서 성인을 대상으로 리스테리아 감염증의 임상상과 위험인자, 검사소견, 미생물학적 특징을 고찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 자료수집

서울아산병원 진단검사의학과 미생물검사실에서 1997년 1월부터 2002년 4월까지 *L. monocytogenes*가 분리된 15세 이상의 성인환자를 대상으로 하였다. 같은 종류의 검체에서 반복 분리된 경우 처음 분리된 균주만을 포함시켰다. 의무기록을 조회하여 나이, 성별, 기저질환, 검사소견, 임상상, 치료 및 경과 등을 조사하였다.

2. 미생물학적 검사

혈액은 BACTEC Standard 10 Aerobic/F 병과 Standard Anaerobic/F 병에 접종하여 BACTEC 9240 system (Becton Dickinson, Cockeysville, Md., USA)에서 배양한 후 그람염색하였고, 체액은 혈액천배지와 초콜렛천배지에 접종하여 5-6% CO₂ 배양기에 하룻밤 배양하였다. 뇌척수액은 cytopsin (2,000 rpm, 10분) 후 슬라이드를 제작하여 그람염색하였다. 그람양성간균이 배양되면 수기 검사로 catalase 양성, triple sugar iron (TSI) 배지 사면과 기저부 모두 산성 반응이면서 H₂S를 만들지 않고, 35°C 운동성 검사에서 음성이면

*Listeria*를 감별하기 위해 Vitek[®] GPI 20 card (BioMerieux Inc. France) 또는 Rapid STR kit (REMEL Inc. Norcross, GA)나 MicroScan Pos Combo 12 (Dade Behring Inc. West Sacramento, CA, USA) 등을 이용하여 최종 동정하였다.

항균제 감수성 검사는 15균주는 5% 면양혈액을 첨가한 Mueller-Hinton 평판배지에서 penicillin, ampicillin, cefazolin, vancomycin, erythromycin, clindamycin, teicoplanin 등 항균제에 대해 디스크 확산법으로 검사하였다. 감수성 여부 판정은 National Committee for Clinical Laboratory Standardization (NCCLS.)의 기준(24)에 준해 판정하였다. 1균주는 Microscan Pos Combo 12 (Dade Behring Inc. West Sacramento, CA, USA)로 검사하였다.

3. 국내 문헌증례 고찰

한국의학논문정보 CD-ROM과 의학연구정보센터(MedRIC)의 국내학술지 초록검색(KMbase) 프로그램을 이용하여, 중심단어가 *Listeria* 또는 *Listeria monocytogenes*로 명시된 문헌초록을 검색하였다. 이들 중 국내 3차 병원에서 발생한 임신부를 제외한 성인에서의 *L. monocytogenes* 감염에 대해 1973년부터 1997년까지 보고된 증례 20명에 대한 문헌 13편을 고찰하여 검사소견과 임상소견을 정리하였다.

결 과

1. 인구학적 특성 및 기저질환

1997년 3월부터 2002년 4월까지 서울아산병원에서 *L. monocytogenes*가 분리된 환자 중 15세 이상의 성인에서 발생한 감염이 총 18예였고, 임신부를 제외한 성인은 16명이었으며 남자 12명, 여자 4명으로 남녀 비가 3:1이고, 평균연령은 62.5세였다. 16명의 환자들은 모두 기저질환을 가지고 있었다. 악성종양환자 9명, 혈액종양환자 2명, 당뇨환자 2명, 전신성홍반성낭창 1명, 이식신부전 1명, 스테로이드 사용 중이던 천식환자 1명이었다. 이 중 스테로이드제제 및 면역억제제로 치료받고 있던 환자는 4명이었다(Table 1).

국내 3차 병원에서 보고한 20예의 성인감염 증례를 고찰하였다. 남자 12명, 여자 8명이었고 평균연령은 49세였다. 혈액종양 5명, 고형종양 3명, 신이식 3명, 전신성홍반성낭창 3명, 당뇨 3명, 고령의 결핵 및 알코올 중독자 각 1명이었고, 심내막염 1예는 기저질환이 없었다(Table 2).

Table 1. Clinical Characteristics of 16 Patients with Listeriosis at Asan Medical Center

Case No	Age/Sex	Specimen of positive cultures	Diagnosis	Underlying disease	Hospital days of onset	Antibiotic treatment	Outcome
1	69/M	Ascite	Peritonitis	HCC	0	None	Expired at D0
2	69/M	Blood	Sepsis	Diabetes	7	AMP 2 weeks	Improved
3*	41/F	Blood	Sepsis	Renal TP	10	AMP 3 weeks	Expired at D29
4	76/M	Blood	Sepsis	RAEB	2	AMP	Expired at D10
5	41/F	Blood	Sepsis	Gastric Ca	18	AMP	Expired at D7
6†	59/M	Blood	Sepsis	HCC	0	1st : none 2nd : AMP+AMK	Expired at D9
7	70/M	Blood	Sepsis	HCC	0	None	Expired at D5
8*	65/M	Blood	Sepsis	Asthma	0	AMP 1 week	Improved
9*	46/M	Blood	Sepsis	Lung Ca	5	None	Expired at D16
10	57/M	Blood	Sepsis	AML	7	None	Expired at D6
11	63/M	Blood	Sepsis	Diabetes	7	CFZ 2 weeks	Transfer
12	55/M	Blood	Sepsis	HCC	44	AMP 2 weeks	Improved
13	66/M	Blood	Meningitis	Lung Ca	0	AMP+GM 3 weeks	Expired at D25
14	61/F	Blood	Sepsis	Rectal Ca	0	AMP 2 weeks	Transfer
15*	53/M	Blood	Sepsis	SLE	0	AMP 2 weeks	Improved
16	45/F	Blood+CSF	Meningitis	PO brain tumor	8	AMP+GM 2 weeks	Expired at D15

*Patients under steroid or immunosuppressive therapy

†Listeria was isolated from blood twice in the interval of 1 week.

Abbreviations : Ca, cancer; HCC, hepatocellular carcinoma; TP, transplantation; RAEB, refractory anemia with excess of blast; AML, acute myeloid leukemia; SLE, systemic lupus erythematosus; PO, postoperative state; AMP, ampicillin; AMK, amikacin; VAN, vancomycin; GM, gentamicin; CFZ, cefazolin; AMF, amniotic fluid; D, day after isolation of *L. monocytogenes*

Table 2. Clinical Characteristics of 20 Adult Patients with Listeriosis in the Other Tertiary Care Hospitals

Reference	Age/sex	Specimen of positive cultures	Diagnosis	Underlying disease	Hospital days of onset	Antibiotic treatment	Outcome
Lee, et al., 1980 (12)	58/M, 66/F, 46/F, 52/F, 32/F	Blood (3)*, blood+CSF (1), CSF (1)	Blood (3)*, Meningitis (2)	Lymphoma (1), Cancer (2), Diabetes (1), SLE (1)	0 (3), 2 (1), Unknown (1)	CLX+GM (2), PEN+CM (1), AMP+(1), AMP+CM (1)	Expired (1), Improved (4)
Kim, et al., 1981 (18)	45/M	CSF	Meningitis	Diabetes, alcoholics	0	-	Expired
Jung, et al., 1983 (13)	24/M	Blood+CSF	Meningitis	Renal TP	0	AMP+AG	Improved
Chung, et al., 1986 (14)	27/M, 18/M, 74/M	Blood+CSF (3)	Meningitis (3)	Hodgkins disease (1), Leukemia (2)	0 (2), 41	AMP+COT (1), PEN (1), PEN+AG (1)	Improved (2), Expired (1)
Choi, et al., 1988 (15)	65/M	CSF	Meningitis	Rectal cancer	0	PEN	Improved
Kim, et al., 1989 (16)	45/M	CSF	Meningitis	SLE	0	AMP+AG	Improved
Kim, et al., 1990 (17)	49/M	Blood	Blood	Lymphoma LC	40	PEN+CFZ+AG	Improved
Kim, et al., 1991 (19)	55/F	CSF	Meningitis	Diabetes	0	AMP+AZT	Improved
Kim, et al., 1991 (19)	70/M	CSF	Meningitis	Pulmonary TB	0	Denied	Unknown
Kim, et al., 1993 (20)	70/M	CSF	Meningitis	Pulmonary TB	0	Denied	Unknown
Kim, et al., 1993 (20)	42/M	CSF	Meningitis	Renal TP	0	AMP	Improved
Shin, et al., 1993 (21)	59/F, 40/F	Blood CSF (1), CSF (1)	Meningitis (2)	Renal TP (1), SLE (1)	28	AMP (2)	Expired (1), Improved (1)
Rim, et al., 1994 (22)	59/F, 40/F	Blood CSF (1), CSF (1)	Meningitis (2)	Renal TP (1), SLE (1)	28	AMP (2)	Expired (1), Improved (1)
Kim, et al., 1995 (23)	67/M	Blood	Blood	Alcoholics	0	-	Expired
Park, et al., 1997 (8)	57/M	Blood	Endocarditis	None	0	VAN+AG	Improved

() : number of cases

Abbreviations : TP, transplantation; SLE, systemic lupus erythematosus; LC, liver cirrhosis; AMP, ampicillin; AG, aminoglycoside; CFZ, cefazolin; CLX, cloxacillin; GM, gentamicin; PEN, penicillin; CM, chloramphenicol; SM, streptomycin; COT, cotrimoxazole; AZT, aztreonam; VAN, vancomycin

2. 임상양상 및 치료경과

AMC 증례는 균혈증 13예, 뇌수막염 2예, 복막염 1예였고, 뇌수막염 2예는 모두 균혈증을 동반하였으며, 그 중 1예는

뇌척수액에서 균이 분리되었고 1예는 뇌수막염에 합당한 소견을 보였으나 균은 배양되지 않았다. 대부분의 환자는 발열을 주소로 하였으며 26명의 환자들은 감염증상을 가지고 입원하여 배양검사를 한데서 *Listeria*가 분리되었다. 10명은 입

원 후 5-44일 이후에 발열 등 감염증상이 시작되었고, 이중 4명은 입원한지 4주 이후였다(Table 1, 2). 리스테리아증에 대한 항균제 치료는 12명에서 이루어졌다. 7예에서 ampicillin이 단독으로 투여되었고, ampicillin과 gentamicin을 병합하여 치료한 예 2명, ampicillin와 amikacin 병합하여 투여된 환자 2명, cefazolin 만 투여된 환자 1명 등이었다. 항균제 치료를 받지 않은 환자는 균혈증 3명과 복막염 1명 등 4명으로, 복막염 1예를 포함하여 3명은 소생불능상태로 치료전 사망하였고, 균이 동정되기 전 사망한 경우가 1명이었다. 균혈증 환자 1예는 첫 혈액배양 후 결과를 알기 전에 증상이 사라져 치료를 하지 않고 있다가 1주일 후 다시 발열이 있어 혈액배양을 재시행 했을 때 동일하게 *L. monocytogenes*가 분리되어 치료를 시작하였다(Table 1). 대상환자 중 10명이 균 분리 후 1개월 이내 사망하였고(62.5%), 그 중 6명은 10일 이내에 사망하였다. 4명은 치료 후 호전되었으며, 2명은 타병원으로 전원되어 경과를 알 수 없었다. 사망환자 중 9명(90.0%)은 중앙환자, 1명은 신이식 환자였다. 리스테리아증에 대한 항균제 치료를 받았으나 치료 도중 사망한 환자는 4명으로 모두 중앙환자였고, 치료 완료 후 다른 원인으로 사망한 환자는 2명이었다(Table 1).

문헌 증례 환자들은 균혈증과 뇌수막염이 동반된 경우가 10예로 이 중 3예는 뇌척수액에서 균은 배양되지 않았으나 검사소견 상 뇌수막염에 합당한 경우였다. 그 외 뇌수막염 7예, 균혈증 2예, 심내막염 1예 등이었다. 뇌수막염이 동반된 17예는 모두 발열, 두통을 증상으로 하였고, 균혈증 및 심내막염 3예는 발열이 주된 증상이었다. 17명에서 항균제 치료를 하였고, 이중 16명은 penicillin, ampicillin, cloxacillin 등의 베타락탐계 항생제를 사용하였고, 1명은 vancomycin으로 치료하여 이 중 14명은 호전되었다. 사망환자는 5명(25%)으로 그 중 2명은 각각 당뇨와 알코올 중독 환자로서 적절한 치료를 받지 못하고 배양결과가 나오기 전에 사망하였고, 중앙환자 2명 및 신이식 환자 1명은 항균제 치료 도중 사망하였다. 이들은 모두 감염증상 발현 후 3일에서 9일에 사망하였다(Table 2).

3. 미생물학적 검사소견

AMC에서는 혈액배양에서만 분리된 경우가 14예, 뇌척수액과 혈액배양에서 동시에 분리된 경우가 1예였고 복수에서 1예 분리되었다. 혈액배양에서 분리된 15예 중 호기성과 혐기성 배양에서 모두 분리된 경우가 10예, 호기성에서만 분리된 경우가 4예, 그리고 혐기성 배양에서만 분리된 경우는 1

예였다. 혈액배양이 양성일 때 직접도말검사서 14예는 그람양성간균으로, 1예는 그람양성구균으로 판독되었다. 뇌척수액과 복수에서 균이 배양된 1예는 직접도말에서는 균이 보이지 않았다. Vitek® GPI 20 card (BioMerieux Inc. France)에서 5균주, Rapid STR kit (REMEL Inc. Norcross, GA)에서 10균주, MicroScan Pos Combo 12 (Dade Behring Inc. West Sacramento, USA) 에서 1균주가 동정되었다. 항균제 감수성 검사에서 penicillin, ampicillin, cefazolin, vancomycin 등에는 모든 균주가 감수성을 나타내었다. Erythromycin에 대해 검사된 4예 및 teicoplanin에 대해 검사된 4예에서도 모두 감수

Table 3. Laboratory Findings of the Patients with Listeriosis

Laboratory tests	No. of positive	
	AMC (n=16)	The other hospitals (n=20)
Peripheral blood		
WBC count, /mm ³	[16]*	[19]
≥20,000	1	2
10,000-20,000	7	6
<10,000	8	11
PMN, %	[13]	[15]
≥60	10	14
<60	3	1
ESR, mm/hr		
≥40	6	2
<40	0	2
CSF		
Direct smear		
Gram positive rod	0	3
No bacteria seen	2	10
WBC count, /mm ³	[2]	[17]
≥1,000	0	4
500-1,000	1	4
<500	1	9
PMN, %		
≥60	2	10
<60	0	5
Protein, mg/dL		
≥200	0	6
100-200	1	7
<100	1	3
Glucose, mg/dL		
≥40	1	9
<40	1	8
% Susceptibility to antimicrobials		
Penicillin	100 [16]	77 [13]
Ampicillin	100 [15]	60 [15]
Erythromycin	100 [3]	93 [14]
Gentamicin	Not done	100 [8]
Clindamycin	9 [11]	30 [10]
1st generation cephalosporin	100 [14]	100 [11]
Ciprofloxacin	50 [2]	100 [1]

*[] is number of tested specimens or organisms

성이었다. Ciprofloxacin에 대해 2예에서 검사가 시행되었고 이중 1예는 감수성, 1예는 내성이었다. Clindamycin에 대해서는 10예가 검사되었는데 이중 1예는 감수성, 1예는 중간내성, 8예는 내성을 보였다(Table 3). 검체를 의뢰한 후 최종보고까지는 2-7일이 소요되었고, 평균기간은 3.8일이었다.

국내 문헌 증례에서는 혈액과 뇌척수액에서 모두 균이 분리된 경우가 7예, 뇌척수액에서만 분리된 경우가 7예, 혈액에서만 분리된 경우 6예였다. 직접도말 그람염색 소견이 기술된 13예 중 3예(23%)에서 그람양성간균이 관찰되었고 나머지 10예는 균이 관찰되지 않았다. 문헌증례의 항균제 감수성은 2개 병원에서 각각 1예씩을 penicillin 또는 ampicillin 내성으로 보고하였고, gentamicin, cephalothin 에는 100% 감수성, erythromycin, clindamycin에 93%, 30%가 감수성이었다(Table 3).

4. 기타 검사소견

당시의 말초혈액 검사소견을 알 수 있었던 35명의 환자들 중 말초혈액 백혈구 증다증은 14명(40%)에서 있었으며, 범혈구감소증을 보이는 혈액종양환자를 제외한 환자들은 대부분 분엽호중구의 비율이 우세하였다. 뇌척수액 검사를 실시한 17명에서 모두 백혈구 증다증이 있었고, 이 중 $500/\text{mm}^3$ 미만의 수치를 보이는 경우가 10명, $500/\text{mm}^3$ 이상 $1,000/\text{mm}^3$ 미만 5명, $1,000/\text{mm}^3$ 이상으로 증가한 예는 4명이었다. 백혈구 감별계산 결과는 17예에서만 확인할 수 있었고, 12예는 호중구가 우세하였으나 5예는 림프구가 우세하였다. 단백은 75-410 mg/dL의 범위에서 모두 증가되어 있었고, 당은 10-82 mg/dL 범위의 결과를 보였다(Table 3).

고 찰

3차 병원에서 성인에서 발생한 리스테리아증은 뇌수막염 19예로 가장 많았고, 균혈증 15예로 대부분을 차지하였다. 심내막염 환자 1예를 제외하고는 모든 환자들에서 심각한 기저질환이 있던지 면역억제제를 사용하고 있었는데, 주요 기저질환은 혈액종양 및 악성고형종양, steroid 치료가 필요한 전신성홍반성낭창, 이식환자, 당뇨병환자 등으로 과거의 보고들과 유사하였다(1-4). 이로써 3차 병원에서 *L. monocytogenes*는 악성종양 또는 장기이식 등 면역저하 환자에서 균혈증과 뇌수막염의 원인임을 확인할 수 있었다.

국내 문헌 증례들은 뇌수막염이 85%인데 비해 AMC 증례들은 균혈증이 81.3%로서 균혈증이 주요 감염이었고, 뇌수막염의 소견을 보인 2예의 환자도 균혈증이 동반되어 있었다.

1968년부터 1978년까지 86예의 리스테리아 감염증을 정리한 Nieman 등의 문헌에 의하면, 뇌수막염이 55%로 가장 많았고 균혈증은 24.5%를 차지하는 것으로 보고되었다(25). 그러나 이후 1986년 미국의 리스테리아 감염증을 종합한 Gellin 등의 보고에서는 균혈증이 가장 흔하고, 다음으로 균혈증과 뇌수막염이 동시에 존재하는 경우, 뇌수막염만 있는 경우의 순으로 나타났다(26). 이식환자 및 면역결핍증후군 등 면역저하가 심한 환자가 증가하면서 균혈증의 빈도가 점점 높아지는 경향을 보인다고 한다(27). 따라서 AMC 환자들에서 균혈증이 많은 것은 평균연령이 62.5세로 문헌 증례에 비해 고령이고, 혈액종양을 포함한 악성 종양환자가 11명으로 많았기 때문일 것이다. AMC 증례 중에는 간암환자에서 발생한 자발성 세균성 복막염이 1예 포함되어 있는데 리스테리아에 의한 복막염으로는 국내 첫 증례로 생각된다. *L. monocytogenes*에 의한 복막염은 매우 드문데 균이 위장관에 집락을 형성한 후 관내강을 통해 이동함으로써 발생할 수 있다고 한다(28). 외국보고에서 *L. monocytogenes*에 의한 복막염은 대부분 만성 간질환 환자에서 자발성 세균성 복막염의 소견으로 나타나고 사망률이 높은데(28), AMC 증례도 균이 분리된 후 곧 사망하였다.

1998년 Mylonaski 등은 33년간 776건의 *L. monocytogenes*에 의한 중추신경계 감염을 검토하였는데, 균혈증을 동반한 경우가 70.8%였다(29). 총 19예의 뇌수막염 중 12예에서 균혈증이 동반되었고, 뇌척수액에서는 균이 분리되지 않고 혈액배양에서만 *Listeria*가 분리된 경우도 4예나 되어 뇌수막염이 의심될 때 혈액배양이 반드시 필요함을 알 수 있다. 기저질환으로 인해 리스테리아 감염환자의 말초혈액에 백혈구 증다증을 보이는 경우는 40%에 불과한데다가 리스테리아 뇌수막염은 다른 세균성 뇌수막염에 비해 뇌막자극증상이 경미하며, 뇌척수액에서의 백혈구 증다증 및 단백증가가 높지 않은데, 성인환자들은 대부분 면역이 저하되어 있어서 증상만으로 뇌수막염을 진단하기는 쉽지 않다(29, 30). AMC 환자들은 발열의 원인을 찾기 위해 혈액배양을 실시할 때 뇌척수액 검사를 동시에 실시한 경우는 2예에 불과하여 뇌수막염의 진단율이 낮았을 가능성이 있다.

총 15예의 뇌수막염 환자 중 뇌척수액 직접도말에서 균이 발견된 경우는 3예(20%)에 불과하여 직접도말검사가 리스테리아 뇌수막염을 조기 검출하는 효과가 낮았다. 다른 문헌 보고에서도 *L. monocytogenes* 뇌수막염 시 직접도말 양성율이 다른 세균성수막염에 비해 매우 낮은 것으로 알려져 있는데, 세균성 뇌수막염을 일으키는 주요 세균 중 *Strepto-*

coccus pneumoniae, *Hemophilus influenza*, *Neisseria meningitidis* 등의 균주들은 75%에서 90% 정도가 직접도말 양성 소견을 보이는 것에 비해, *L. monocytogenes*에 의한 경우는 50% 미만의 낮은 양성율을 보인다고 한다(31). 3차 병원 에서 리스테리아에 의한 뇌수막염의 위험이 높은 환자는 뇌척수액의 직접도말에서 그람양성구균이 관찰되면 원인균을 예측하고 치료하는데 조기 지표가 될 수 있기 때문에 직접도말검사의 민감도를 높이는 것이 중요하다. 검사실에서 도말을 만들 때 cytospin하여 농축하면 민감도를 100배까지도 높일 수 있기 때문에(31) 뇌척수액 배양검체는 cytospin을 해주는 것이 필수적이라고 생각된다.

*L. monocytogenes*는 대부분 오염된 음식을 통해 감염을 일으키기 때문에 전형적으로 지역사회 획득성 기회감염이다. 이번 연구에서 26명의 환자들은 감염증상을 가지고 입원하여 지역사회에서 감염되었음을 확인할 수 있었다. 10명(28%)에서는 입원 5일 이후 발열이 시작되었고, 4예는 4주 이후 시작되어 원내감염의 가능성이 있지만, *L. monocytogenes*는 인체에 정착해도 숙주의 면역이 떨어질 때 감염을 일으키기 때문에 잠복기가 명확치 않고, 보통 수일에서 수주 정도로 생각되기 때문에 원내획득 여부를 결론짓기는 어렵다(1, 2). 또한 AMC 에서 입원 5일 이후 감염이 발생한 8명의 환자 중에 역학적으로 원내전파가 의심되는 경우는 없었다. *L. monocytogenes*가 원내감염을 일으킨 사례가 입증된 것은 많지 않지만 Graham 등(32)은 비슷한 시기에 근접한 병원에서 발생한 4예의 리스테리아증을 보고하면서 음식물을 통한 원내감염으로 추정하였고, 신생아실에서 두 신생아간에 *L. monocytogenes*가 전파되어 원내에서 교차감염을 일으킨 경우도 보고된 바 있다(33). 원내감염은 드물게는 소수의 무증상 보균자를 통한 사람과의 접촉으로 균이 전파될 가능성도 있지만, 원내에서 오염된 음식물을 섭취하여 감염될 가능성이 크다. 국내의 410개 음식을 표본조사한 연구에서 11.4%가 리스테리아 중에 오염되어 있고 그 중 17.4%가 *L. monocytogenes*였다고 하며, 주로 육류, 냉동식품, 소시지 등의 음식류였다(34). 미국에서는 임신부, 노인 및 면역저하환자들의 리스테리아 감염을 예방하기 위해 조제식품을 철저히 재가열할 것 등을 권유하는 지침을 제시하고 있는데(3), 3차 병원 에서 악성중양환자나 면역저하환자에서 리스테리아 오염위험이 높은 음식을 섭취할 때에는 주의할 것을 사료된다.

*L. monocytogenes*는 penicillin, ampicillin, 1세대 cephalosporin, gentamicin, erythromycin, tetracyclin, rifampin, chloramphenicol 등에는 전형적으로 감수성을 보이며, 퀴놀론

계열에는 중등도 감수성을 보인다고 한다(1, 2). 2001년 아일랜드에서 음식에서 분리된 리스테리아 중 3.7%가 penicillin 내성이라고 보고한 바 있으나, *L. monocytogenes*는 내성이 없었다(35). AMC 증례에서 분리된 *L. monocytogenes*의 경우 penicillin, ampicillin, cefazolin에는 모두 감수성을 보여 베타락탐 항균제에 대한 내성은 드물 것으로 사료된다. 국내문헌 증례 중 2개 병원에서 보고한 2예가 penicillin과 ampicillin에 대한 내성으로 보고되었으나, 당시의 감수성 검사방법과 판독 기준은 명시되어 있지 않다(8, 16). Erythromycin, vancomycin에 검사를 시행한 증례 중 문헌보고 1예가 erythromycin에 내성이었다고 보고된 외에는 모두 감수성으로 베타락탐 항균제를 사용할 수 없는 환자에서는 이들 약제를 대체 항균제로 고려해 볼 수 있겠다.

L. monocytogenes 치료를 위한 항균제를 선택할 때는, 세포내 기생하는 세균이기 때문에 시험관적으로 대부분의 항균제에 감수성이라고 해도 세포내로 침투하지 못하면 항균력이 없다는 점을 고려해야 한다. 따라서 penicillin 또는 ampicillin이 가장 효과적인 선택약제이며 cephalosporin은 권장되지 않는다(2, 36). 하지만 베타락탐을 비롯한 대부분의 항균제가 살균적이지는 못하므로 베타락탐과 aminoglycoside 또는 trimethoprim/sulfamethoxazole를 병합하여 사용하는 것이 권장되기도 하는데, 국내에서는 대부분 aminoglycoside를 사용하고 있었다. 본 연구에서 베타락탐과 gentamicin에는 모두 감수성을 보여 리스테리아 뇌수막염, 뇌농양, 심내막염 등의 경우엔 penicillin 또는 ampicillin과 aminoglycoside의 병합요법이 적절할 것으로 사료된다(36).

*L. monocytogenes*에 의한 사망률은 임상적으로 심각한 질환을 가진 성인의 경우엔 40-60%로 높게(27), 본 연구에서는 사망여부의 판정이 가능했던 33명 중 15명이 사망하여 46%의 사망률을 보여 비슷하였고, 중양환자에서는 61% (11/18)가 사망한데 비해 비중양환자는 27% (4/15)의 사망율을 보여 특히 중양환자에서 높은 사망률을 보였다. 진단 후 적절한 치료를 시행했던 27명 중 7명은 치료 도중에 사망하였는데 5명이 중양환자였고, 2명은 SLE 환자였다. 사망환자들은 균배양일 10일 이내에 사망하여 급속한 경과를 밟았다. AMC 환자는 16명 중 10명이 사망하여, 문헌 증례 20예 중 5명만 사망한 것에 비해서 사망률이 높았는데 이는 AMC 환자가 더 고령이고, 중양환자가 11명(69%)으로 문헌 증례의 20명 중 8명(40%)에 비해 더 많았기 때문일 것이다. 하지만 악성중양환자 외에는 적절히 치료받았을 때 85% (11/13)에서 호전되어 *L. monocytogenes* 감염을 신속히 진단하여 적절히

치료하면 사망율을 낮출 수 있을 것으로 사료된다. AMC의 경우 배양결과가 최종 보고되기까지 평균 3.8일이 소요되었는데 2일부터 7일까지 기간이 다양하여 일부는 진단이 지연된 경우도 있었다. *Listeria* 감염에 대해 신속하고 적절한 치료를 위해서는 검사실은 혈액이나 뇌척수액 배양에서 그람양성 단간균이 관찰될 때 *L. monocytogenes*를 동정할 수 있는 제품을 사용해서 신속히 동정하고, β -lactam과 aminoglycoside에 대해 감수성 검사를 해주는 것이 바람직할 것이다.

결론적으로 국내 3차 병원에서 *L. monocytogenes*는 악성 종양환자와 면역저하 환자에서 패혈증이나 뇌수막염의 원인이었다. 특히 고령의 악성종양환자에서는 주로 패혈증으로 나타나고, 높은 사망율을 보였다. 상당수 환자들은 입원 5일 이후 원내에서 감염증세가 시작되어 기저질환이 심각한 환자는 오염 가능한 음식들을 철저히 가열할 필요가 있을 것으로 사료된다. 또한 3차 병원에서 *L. monocytogenes* 감염증을 진단하기 위해서는 혈액과 뇌척수액 배양을 동시에 실시하는 것이 유용할 것으로 판단되었고, 검사실에서는 이들 검체의 직접도말검사 민감도를 높이고, 그람양성 단간균이 관찰될 때 *L. monocytogenes*를 의심하고 신속히 동정해 주어야 할 것이다.

요 약

배경 : *Listeria monocytogenes*는 오염된 음식을 통해 전파되며, 산모, 신생아, 고령자, 면역억제환자 등에서 패혈증, 뇌수막염 등 기회감염을 일으킨다. 3차 병원에 입원한 산모가 아닌 성인환자에서 발생한 리스테리아 감염 증례를 고찰하여 감염의 위험인자, 임상상, 검사소견 등을 조사하였다.

방법 : AMC에서 1997년부터 2002년 4월까지 진단된 성인환자의 16명과 1973년부터 1997년까지 국내문헌에 보고된 성인에서의 리스테리아 감염증 증례 20예를 검토하였다. 이들의 의무기록이나 보고문헌을 조회하여 인구학적 특징, 검사소견 및 임상소견을 조사하였다.

결과 : AMC 환자는 균혈증 13예, 뇌수막염 2예, 복막염 1예인데 비해 문헌 증례는 뇌수막염 17예, 균혈증 2예, 심내막염 1예였다. 심내막염 1예를 제외하고는 모두 면역저하 상태로 종양 19명, 당뇨 7명, 장기이식 5명, 스테로이드 치료 중인 전신성홍반성낭창 또는 천식 환자 4명, 고령의 알콜중독자와 결핵환자 각 1명 등을 포함하였다. 36명 환자 중 10명은 입원 5일이 지난 후 발열 등 증상이 시작되었다. 2군주를 제외한 모든 균주들은 penicillin 또는 ampicillin에 감수성이었고, 치료를 받은 29명 중 28명은 β -lactam agents제로 치

료받았다. 15명(41.6%)이 사망하였고, 이중 11명은 종양환자였다. 뇌수막염 19예는 모두 혈액배양에서 균 양성이었고, CSF 직접도말은 20%에서만 균 양성이었다.

결론 : 3차 병원에서 *L. monocytogenes*는 면역저하 환자에서 치명율이 높은 패혈증이나 뇌수막염의 원인이었다. 일부는 원내 감염을 배제할 수 없었다. 조기진단을 위해 뇌척수액 직접도말검사는 민감도를 개선할 필요가 있다.

참 고 문 헌

- 1) Konneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: *The aerobic gram positive bacteria in Diagnostic Microbiology 5th. ed., Philadelphia, Lippincott, p665-669, 1997*
- 2) Bille J, Rocourt J, Swaminathan B: *Listeria, Erysipelothrix, and Kurthia. In: Murray PR, ed. Manual of Clinical Microbiology 7th ed., Washinton, ASM press, p346-352, 1999*
- 3) Lober B: *Listeria monocytogenes. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. Principles and Practice of Infectious Disease 5th. ed., Philadelphia, Curcill Livingstone, p2208-2214, 2000*
- 4) Lober B: *Listeriosis. Clin Infect Dis 24:1-11, 1997*
- 5) Edelson BT, Unanue ER: *Immunity to Listeria infection. Curr Opin Immunol 12:425-441, 2000*
- 6) Counsens LP, Wing EJ: *Innate defenses in the liver during Listeria infection. Immunol Rev 174:150-159, 2000*
- 7) Vazquez-Boland JA, Kuhn M, Berche P, Charaborty T, Dominguez-Bernal G, Goebel W, Gonzalez-Zorn B, Wehland J, Kreft J: *Listeria pathogenesis and molecular virulence determinants, Clin Microbiol Rev 14: 584-640, 2001*
- 8) 박병건, 천일석, 이유관, 최소영, 김기량, 장세호, 황진용, 최동주, 서봉관, 김성호, 김선주: *건강한 성인에서 발병한 Listeria monocytogenes 급성심내막염 1례. 순환기 27: 371-376, 1997*
- 9) 김계성, 김영래, 백선영: *건강한 소아에서 Listeria monocytogenes type 1/2a에 의해 발생한 수막뇌염 1예. 소아과 42:1304-1310, 1999*
- 10) Wenger JD: *Reduction in the incidence of human listeriosis in the United States. JAMA 273:1118-1122, 1995*
- 11) 정윤섭, 김윤정, 김병수, 이귀녕, 이삼열: *뇌척수액에서의 Listeria monocytogenes 분리 2예 보고. 대한미생물학회지 13:1-5, 1978*
- 12) 이희주, 정윤섭, 이삼열, 최일생, 김병수: *Listeria monocytogenes 감염 3예와 한국에서의 증례. 대한병리학회지 14: 105-111, 1980*
- 13) 정해천, 이정일, 정도영, 서환조: *신장이식술 후 병발된 Listeria Meningocerebritis 1예. 대한내과학회잡지 26:*

- 412-418, 1983
- 14) 정문현, 고은미, 김병국, 최강원, 김노경, 김의종: 면역저하 환자에서의 *Listeria monocytogenes*에 의한 균혈증-뇌막염 감염 18:169-173, 1986
 - 15) 최병길, 서환조: 직장암 환자에 수반된 *Listeria* 뇌막염 감염 20:75-79, 1988
 - 16) 김형섭, 맹국영: S.L.E. 환자에서의 *Listeria monocytogenes*에 의한 균혈증-뇌막염. 대한임상병리학회지 9:483-486, 1989
 - 17) 김동립, 한지숙, 이선주, 고윤웅, 정윤섭: 악성임파종과 간경변증이 동반된 환자에서 병발한 *Listeria monocytogenes* 균혈증 및 뇌막염 1예. 대한혈액학회지 25:515-521, 1990
 - 18) 김진우, 황영희, 서환조, 최영길: 당뇨병과 알콜 중독증에 수반된 *Listeria* 뇌막염 1예. 대한내과학회잡지 24:345-350, 1981
 - 19) 김학선, 김도진, 장선호, 우준희, 유명희, 이광호: Steroid 치료 중 발생한 *Listeria monocytogenes*에 의한 수막뇌염 1예. 대한의학협회지 34:221-224, 1991
 - 20) 김도형, 이도훈, 황유성, 박효순: 폐결핵 환자에서 *Listeria monocytogenes*에 의한 뇌막염 1예. 대한임상병리학회지 13:625-630, 1993
 - 21) 신영신, 김완옥, 이정득, 양철우, 김용수, 김석영, 윤영식, 방영기: 신이식 후 병발한 *Listeria meningitis* 치료경험 1예. 대한신장학회지 12:720-723, 1993
 - 22) 임 학, 안수열, 유경무: 면역억제제 투여 중 발생한 *Listeria monocytogenes*에 의한 뇌막염 2예. 고신대학교 의학부 논문집 10:59-62, 1994
 - 23) 김신곤, 정희진, 김우주, 김민자, 박승철: 전격성 진행을 보인 *Listeria Monocytogenes* 패혈증-뇌막염 1예. 감염 27:571-574, 1995
 - 24) Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Test: National committee for clinical laboratory standards, 1997
 - 25) Nieman RE, Lorber B: *Listeriosis in Adults: A changing pattern. Report of Eight cases and review of the literature, 1968-1978. Rev Infect Dis 2:207-227, 1980*
 - 26) Gellin BG, Broome CV, Bibb WF, Weaver RE, Gaventa S, Mascola L: *The epidemiology of listeriosis in the United State. Am J Epidemiol 133:392-401, 1991*
 - 27) Limaye AP, Perkins JD, Kowdley KV: *Listeria infection after LT: Report of a case and review of the literatures. Am J Gastroenterol 93:1942-1944, 1998*
 - 28) Adeonigbagbe O, Khademi A, Karowe M, Gualtieri N, Robilotti J: *Listeria monocytogenes peritonitis. J Clin Gastroenterol 30:436-437, 2000*
 - 29) Mylonakis EL, Hohmann EL, Calderwood SB: *Central nervous system infection with Listeria monocytogenes. Medicine 77:313-316, 1998*
 - 30) Hussein AS, Shafran SD: *Acute bacterial meningitis in adultt. A 12-year reviews. Medicine 79:360-368, 2000*
 - 31) Gray LD, Fedorko DP: *Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 5:130-145, 1992*
 - 32) Graham JC, Lanser S, Bignard G, Pedler S, Hollyoak V: *Hospital-aquired listeriosis. J Hosp Infect 51:136-139, 2002*
 - 33) Hof H, Lampidis R, Bensch J: *Nosocomial listeria gastroenteritis in a newborn, confirmed by random amplification of polymorphic DNA. Clin Microbiol Infect 6:683-686, 2000*
 - 34) Choi YC, Cho SY, Park BK, Chung DH, Oh OH: *Incidence and characterization of Listeria spp. from foods available in Korea. J Food Protection 64:554-558, 2001*
 - 35) Walsh D, Duffy G, Sheridan JJ, Blair IS, McDowell DA: *Antibiotic resistance among Listeria, including Listeria monocytogenes, in retail foods. J Applied Microbiol 90:517-522, 2001*
 - 36) Temple ME, Nahata MC: *Treatment of listeriosis. Ann Pharmacother 34:651-661, 2000*